

ANalog 8

Powered by DIALOG

2-Aminoacyl-2-azabicyclooctane-3-carboxylic acid derivs. - useful as hypotensives**Patent Assignee:** HOECHST AG**Inventors:** BECKER R D; HENNING R; URBACH H D**Patent Family**

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|----------|--------|------|
| DE 3227055 | A | 19840126 | DE 3227055 | A | 19820720 | 198405 | B |
| AU 8316993 | A | 19840126 | | | | 198411 | |
| JP 59029686 | A | 19840216 | JP 83130391 | A | 19830719 | 198413 | |
| NO 8302648 | A | 19840213 | | | | 198413 | |
| EP 105102 | A | 19840411 | EP 83106817 | A | 19830712 | 198416 | |
| DK 8303330 | A | 19840312 | | | | 198417 | |
| ZA 8305237 | A | 19840217 | ZA 835237 | A | 19830719 | 198418 | |
| FI 8302602 | A | 19840330 | | | | 198420 | |
| HU 32379 | T | 19840730 | | | | 198435 | |
| PT 77058 | A | 19840824 | | | | 198437 | |
| ES 8404351 | A | 19840716 | | | | 198438 | |
| ES 8404352 | A | 19840716 | | | | 198438 | |

Priority Applications (Number Kind Date): DE 3227055 A (19820720)**Cited Patents:** EP 46953 ; EP 51020**Patent Details**

| Patent | Kind | Language | Page | Main IPC | Filing Notes |
|------------|------|----------|------|----------|--------------|
| DE 3227055 | A | | 36 | | |
| EP 105102 | A | G | | | |

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**Abstract:**

DE 3227055 A

Cyclooctane derivs. of formula (I) and their salts are new:

(where n= 0 or 1; R is H, 1-6C alkyl or 7-9C aralkyl; R1 is (a) H, (b) 1-6Calkyl opt. substd. by NH₂, 1-4C acylamino or benzoylamino, (c) 2-6C alkenyl, 5-9C cycloalkyl, 5-9C cycloalkenyl or (5-7C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (d) aryl, partially hydrogenated aryl, aryl(1-4C)alkyl or aroylmethyl

opt. ring-substd. by 1-4C alkyl, 1-2C alkoxy or halogen, (e) a 5-to 7-membered monocyclic or 8-to 10-membered bicyclic heterocyclic gp. contg. 1 or 2 ring S or O atoms and/or 1-4 ring N atoms, or (f) a side chain of a naturally occurring amino acid; R2 is H, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl or aryl(1-4C)alkyl; Y is H or OH and Z is H, or Y+Z is oxo; X is (a) 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 5-9C cycloalkyl or aryl opt. mono-, di- or tri-substd. by 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, OH, halogen, NO₂, NH₂, mono- or di(1-4C alkyl)amino or methylenedioxy, provided that no OH, NH₂ or alkylamino gps. are adjacent to an olefinic double bond, or (b) 3-indolyl).

(I) are angiotensin-converting enzyme inhibitors useful as hypotensives.

0/0

Derwent World Patents Index

© 1999 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 3878916



⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3227055 A1

⑯ Int. Cl. 3:

C 07 D 453/06

A 61 K 31/435

A 61 K 45/06

AN Page 8

- ⑯ Aktenzeichen: P 32 27 055.0
⑯ Anmeldetag: 20. 7. 82
⑯ Offenlegungstag: 26. 1. 84

DE 3227055 A1

⑯ Anmelder:

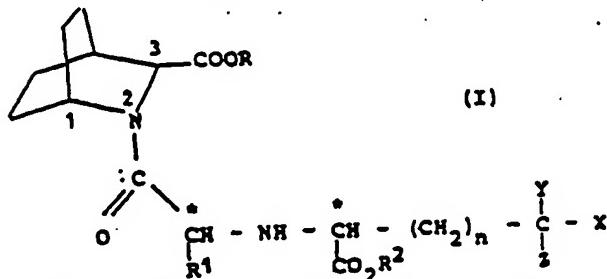
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑯ Erfinder:

Henning, Rainer, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Urbach,
Hansjörg, Dr., 6243 Kronberg, DE; Becker, Reinhard,
Dr., 6200 Wiesbaden, DE

⑯ Neue Derivate der 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure als Zwischenstufe und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Derivate der 2-Aza-bicyclo-[2.2.2]-octan-3-carbonsäure der Formel I



Alkylamino, Dialkyl-amino und/oder Methylenedioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann oder 3-Indolyl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-carbonsäuren als Zwischenstufe und Verfahren zu deren Herstellung.

(32 27 055)

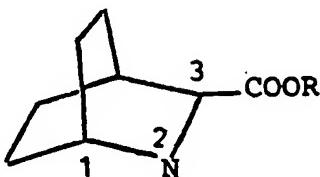
in der n 0 oder 1, R Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl, R¹ Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Amino, Acylamino oder Benzoylamino substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch Alkyl, Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, Aralkyl oder Aroylalkyl, die beide wie vorstehend definiert, im Arylrest substituiert sein können, ein S- oder O- und/oder N-Heterocyclen-Rest oder eine Seitenkette einer Aminosäure, R² Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, Y Wasserstoff oder Hydroxy, Z Wasserstoff oder Y und Z zusammen Sauerstoff und X Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, das durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,

DE 3227055 A1

~~- 29 -~~PATENTANSPRÜCHE:

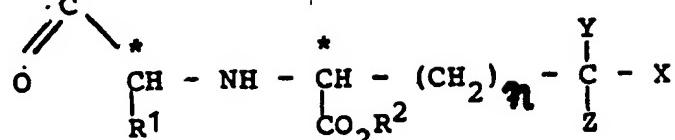
1. Verbindungen der Formel I,

5



(I)

10

nachtr. möglich
geändert

in welcher

15 n = 0 oder 1,

R = Wasserstoff, (C_1 bis C_6)-Alkyl oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen,20 R^1 = Wasserstoff oder (C_1 bis C_6)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C_1 bis C_4)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C_2 bis C_6)-Alkenyl, (C_5 bis C_9)-Cycloalkyl, (C_5 bis C_9)-Cycloalkenyl, (C_5 bis C_7)-Cycloalkyl-(C_1 bis C_4)-alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C_1 bis C_4)-Alkyl, (C_1 oder C_2)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann,25 Aryl-(C_1 bis C_4)-alkyl oder Aroyl-C₁-alkyl, die beide wie vorstehend definiert, im Arylrest substituiert sein können, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden Aminosäure,

30

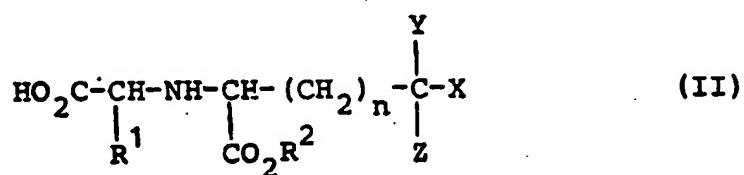
-2-

- R^2 = Wasserstoff, (C_1 bis C_6)-Alkyl, (C_2 bis C_6)-Alkenyl oder Aryl- (C_1 bis C_4)-alkyl,
- Y = Wasserstoff oder Hydroxy,
- Z = Wasserstoff oder
- 5 Y und Z = zusammen Sauerstoff und
- X = (C_1 bis C_6)-Alkyl, (C_2 bis C_6)-Alkenyl, (C_5 bis C_9)- Cycloalkyl, Aryl, das durch (C_1 bis C_4)-Alkyl, (C_1 bis C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C_1 bis C_4)-Alkylamino, Di-(C_1 bis C_4)alkyl-amino oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei olefinischen C-C-Doppelbindungen benachbartes Hydroxy, Amino und Alkylamino ausgenommen ist, oder 3-Indolyl
- 10
- 15 bedeuten,
- sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das C-Atom in Position 3 des bicyclischen Ringsystems sowie die mit einem Stern markierten C-Atome der Seitenkette jeweils S-Konfiguration aufweisen.
- 25 3. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß
- n = 1
- R = Wasserstoff oder (C_1 bis C_4)-Alkyl,
- R^1 = Wasserstoff, (C_1 bis C_3)-Alkyl, (C_2 oder C_3)-Alkenyl, Benzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl
- 30 R^2 = Wasserstoff, (C_1 bis C_4)-Alkyl oder Benzyl,
- X = Cyclohexyl oder Phenyl, das durch (C_1 oder C_2)-Alkyl, (C_1 oder C_2)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C_1 bis C_4)-Alkylamino, Di-(C_1 bis C_4)alkyl-amino, Nitro oder Methylendioxy mono- oder disubstituiert
- 35

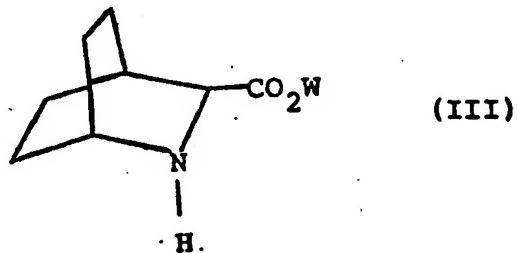
oder, im Falle von Methoxy, trisubstituiert sein kann, bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel II,



worin n, R¹, R², X, Y und Z die Bedeutung wie in Formel I haben mit einer Verbindung der Formel III,



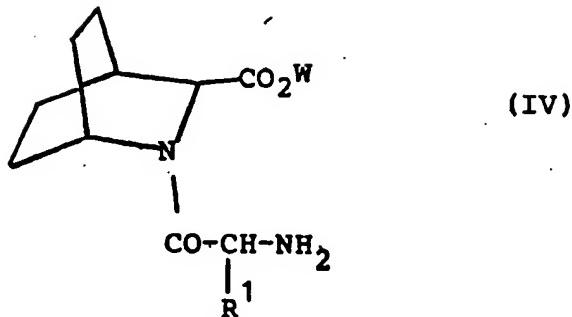
in welcher

W = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch abspaltbaren Rest bedeutet, umsetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder R² unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

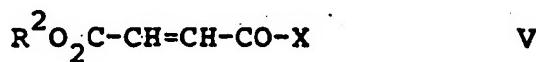
b) daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I; in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten,

b₁) eine Verbindung der Formel IV

-4-

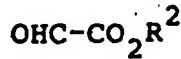


in welcher R¹ die Bedeutung wie in Formel I und W die Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung der Formel V,

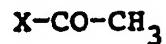


worin R² und X die Bedeutungen wie in Formel I haben, umsetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder R² unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- b₂) eine Verbindung der unter b₁) genannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R² die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



(VI)



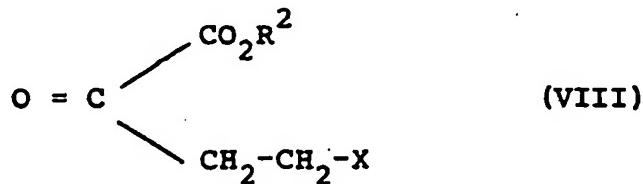
(VII)

worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, umsetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder R² unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- 5 -

- c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y und Z jeweils Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der unter b₁) genannten Formel IV mit einer Verbindung der Formel VIII,

5



10

15

worin R² und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umsetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend gegebenenfalls W und/oder R² unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet oder

20

- d) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y = Hydroxy und Z = Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, mit einem komplexen Boranat oder Boran-Amin-Komplex reduziert.

25

und die nach a) bis d) erhaltenen Verbindungen der Formel I, in welcher R für Wasserstoff steht, gegebenenfalls in Ester der Formel I, worin R (C₁ bis C₆)-Alkyl oder (C₇ bis C₉)-Aralkyl bedeutet, überführt.

30

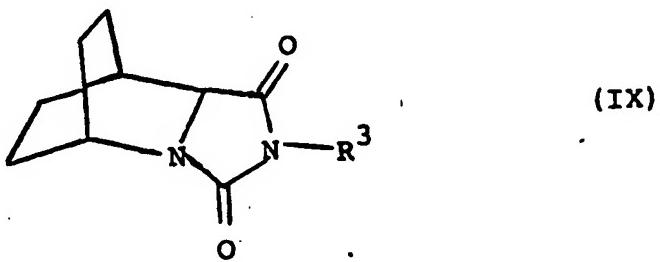
5. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3 als Heilmittel.

6. Verbindung gemäß der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung
35 als Heilmittel.

7. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen
1 bis 3.

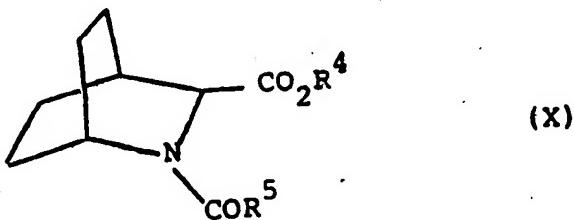
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel
III, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel IX,



in welcher R³ einen (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl-(C₁-C₃)-alkyl, Phenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, mit einem Alkali- oder Erdalkali-hydroxid, in Wasser oder Gemischen davon mit einem organischen Lösungsmittel verseift, und die erhaltenen Aminosäure (III/W=Wasserstoff) gegebenenfalls nach üblichen Methoden der Aminosäurechemie verester oder

b) eine Verbindung der Formel X

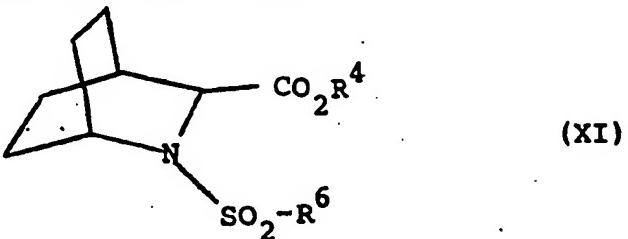


-7-

in welcher R⁴ einen (C₁ bis C₆)- oder Aryl-(C₁-C₃)-alkyl-, und R⁵ einen Phenyl-, Methyl-, (C₁ bis C₄)-Alkoxy- oder Aryl-(C₁ bis C₃)-alkoxy-Rest bedeuten unter den Bedingungen der Variante a) mit einem
 5 Alkali- oder Erdalkalihydroxid umsetzt und die erhaltenen Aminosäure (III, W = Wasserstoff) gegebenenfalls verestert, oder

c) eine Verbindung der Formel XI

10



15

in welcher R⁴ die gleiche Bedeutung wie in Formel X besitzt und R⁶ einen Phenyl-, 4-Methylphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, zunächst mit einem
 20 Alkali- oder Erdalkalimetall, in flüssigem Ammoniak bei -60° bis -10°C, und anschließend mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid bei 20° bis 120°C, insbesondere 60 bis 100°C, umsetzt und gegebenenfalls verestert, oder die Reihenfolge der beschriebenen Reaktionsschritte umkehrt.

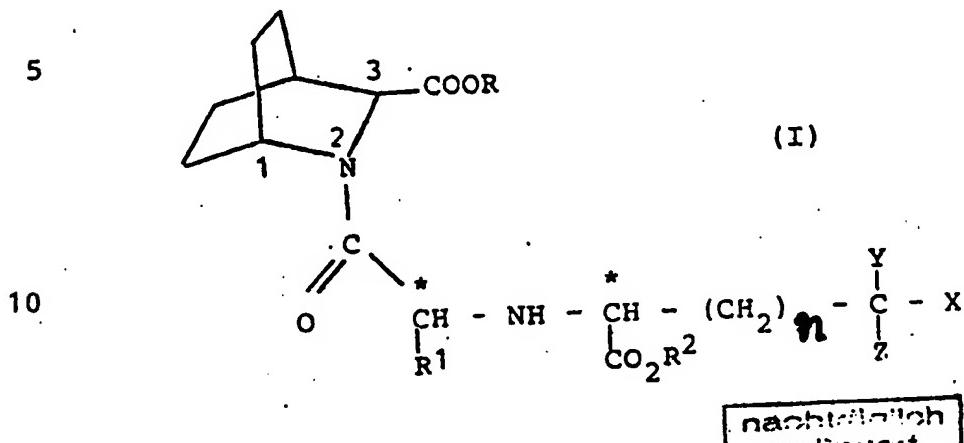
25

9. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.

10. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen
 30 1 bis 7 in Kombination mit einem Diuretikum.

Neue Derivate der 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure ,
Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel
und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-
3-carbonsäure als Zwischenstufe und Verfahren zu deren
Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Derivate der 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure der Formel I



in der

- 15 n = 0 oder 1,
 R = Wasserstoff, (C_1 bis C_6)-Alkyl oder Aralkyl
 mit 7 bis 9 C-Atomen,
 R^1 = Wasserstoff oder (C_1 bis C_6)-Alkyl, das gegebenen-
 falls durch Amino, (C_1 bis C_4)-Acylamino oder
 Benzoylamino substituiert sein kann, (C_2 bis C_6)-
 Alkenyl, (C_5 bis C_9)-Cycloalkyl, (C_5 bis C_9)-
 Cycloalkenyl, (C_5 bis C_7)-Cycloalkyl-(C_1 bis C_4)-
 alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils
 durch (C_1 bis C_4)-Alkyl, (C_1 oder C_2)-Alkoxy oder
 Halogen substituiert sein kann, Aryl-(C_1 bis C_4)-
 alkyl oder Aroyl- C_1 -alkyl die beide wie vorstehend
 definiert, im Arylrest substituiert sein können,
 ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit
 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2
 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder

wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen,
oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden
Aminosäure,

R^2 = Wasserstoff, (C_1 bis C_6)-Alkyl, (C_2 bis C_6)-Alkenyl

5 oder Aryl- (C_1 bis C_4)-alkyl,

Y = Wasserstoff oder Hydroxy,

Z = Wasserstoff oder

Y und Z = zusammen Sauerstoff und

X = (C_1 bis C_6)-Alkyl, (C_2 bis C_6)-Alkenyl, (C_5 bis C_9)-

10 Cycloalkyl, Aryl, das durch (C_1 bis C_4)-Alkyl,

(C_1 bis C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,

(C_1 bis C_4)-Alkylamino, Di- (C_1 bis C_4)alkyl-amino

oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert

sein kann, wobei olefinischen C-C-Doppelbindungen

15 benachbartes Hydroxy, Amino und Monoalkylamino ausge-
nommen ist, oder 3-Indolyl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

20 Als Salze kommen insbesondere Alkali- und Erdalkalisalze,
Salze mit physiologisch verträglichen Aminen und Salze
mit anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. HCl ,
 HBr , H_2SO_4 , Maleinsäure, Fumarsäure in Frage.

25 Unter Aryl ist hier wie im folgenden gegebenenfalls
substituiertes Phenyl oder Naphthyl zu verstehen. Alkyl
kann geradkettig oder verzweigt sein.

Verbindungen der Formel I besitzen chirale C-Atome in
30 der Position C-3, sowie in den mit einem Stern markierten
C-Atomen der Seitenketten. Sowohl die R- als auch die
S-Konfigurationen an allen Zentren sind Gegenstand der
Erfindung. Die Verbindungen der Formel I können daher als
optische Isomere, als Diasteromere, als Racemate oder als
35 Gemische derselben vorliegen. Bevorzugt sind jedoch die
Verbindungen der Formel I, in denen das C-Atom 3 im

bicyclischen Ringsystem, sowie die mit einem Stern (*) markierten C-Atome der Seitenkette S-Konfiguration aufweisen.

- 5 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

n = 1,

R = Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

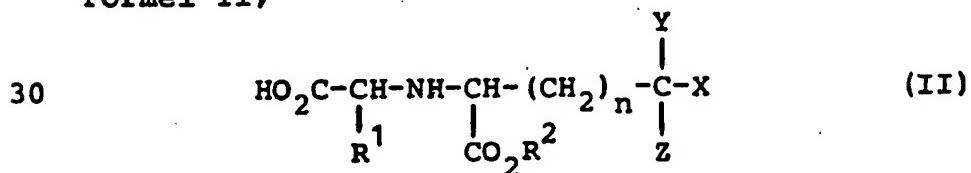
R¹ = Wasserstoff, (C₁ bis C₃)-Alkyl, (C₂ oder C₃)-Alkenyl, Benzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl,

R² = Wasserstoff, (C₁ bis C₄)-Alkyl oder Benzyl und

X = Cyclohexyl oder Phenyl, das durch (C₁ oder C₂)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C₁ bis C₄)-Alkylamino, Di-(C₁ bis C₄)alkyl-amino, Nitro oder Methylendioxy, mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy trisubstituiert sein kann, bedeuten,

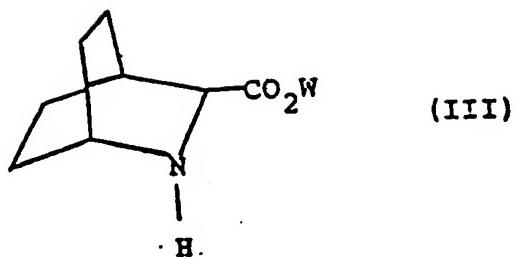
insbesondere solche Verbindungen der Formel I, in denen
20 n=1, R=Wasserstoff, R¹=Methyl, R²=Wasserstoff oder
Ethyl bedeuten und die chiralen C-Atome, die mit einem
Stern (*) gekennzeichnet sind, und C-Atom 3 die S-Konfi-
guration besitzen.

- 25 Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Eine Verfahrensvariante ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II,



worin n, R^1, R^2, X, Y und Z die Bedeutungen wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel III,

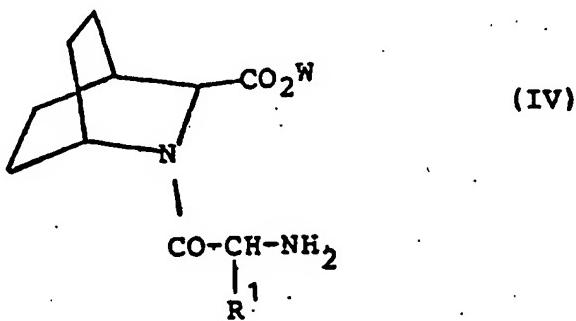
- 4 -
- 11 -



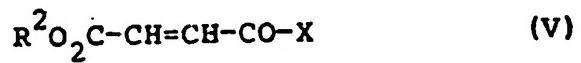
in welcher

W = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch abspaltbaren Rest, insbesondere einen tert.-Butylrest oder einen Benzylrest bedeutet,
nach bekannten Amidbildungsmethoden der Peptidchemie umsetzt und gegebenenfalls anschließend durch Säurebehandlung oder Hydrierung den Rest W und gegebenenfalls durch zusätzliche Säure- oder Basenbehandlung auch den Rest R^2 abspaltet, wobei jeweils die freien Carbonsäuren erhalten werden.

Weitere Syntheseverfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, bestehen darin, daß man eine Verbindung der Formel IV



in welcher R^1 die Bedeutung wie in Formel I und W die Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung der Formel V



-5-

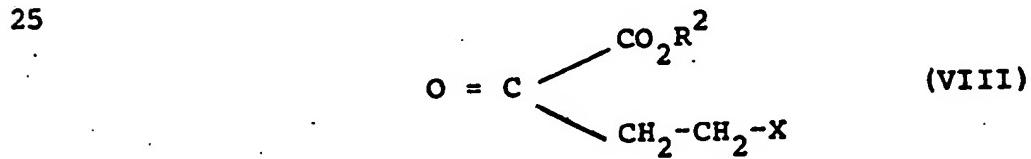
- 13 -

- worin R^2 und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, in bekannter Weise in einer Michael-Reaktion (Organikum, 6. Auflage, S. 492, 1967) umsetzt und gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest R^2 , wie oben beschrieben, 5 abspaltet oder daß man eine Verbindung der obengenannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R^2 die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



- worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, in bekannter Weise in einer Mannich-Reaktion (Bull. Soc. Chim. France 15 1973, S. 625) umsetzt und anschließend gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest R_2 , wie oben beschrieben unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet.

- Ferner können Verbindungen der Formel I mit Y und Z 20 jeweils = Wasserstoff auch in der Weise hergestellt werden, daß man eine Verbindung der oben genannten Formel IV gemäß der in J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897 (1971) beschriebenen Verfahrensweise mit einer Verbindung der Formel VIII



- 30 worin R^2 und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umsetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest R^2 , wie oben beschrieben, unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet. Die Reduktion der Schiff-Basen 35 kann elektrolytisch oder mit Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid erfolgen.

- 6 -

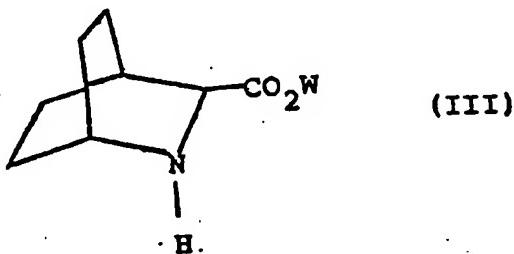
- 13 -

Verbindungen der Formel I mit Y = Hydroxy und Z = Wasserstoff können beispielsweise auch durch Reduktion einer gemäß obigen Verfahrensweisen erhaltenen Verbindung I mit Y und Z = zusammen Sauerstoff erhalten werden. Diese 5 Reduktion kann mit einem Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid und anderen komplexen Boranaten oder beispielsweise Boran-Amin-Komplexen, erfolgen.

Verbindungen der Formel I, in welcher R für Wasserstoff 10 steht, können gegebenenfalls nach an sich bekannten Methoden in ihre Ester der Formel I, worin R (C_1 bis C_6) = Alkyl oder (C_7 bis C_9) = Aralkyl bedeutet, überführt werden.

Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel III,
15

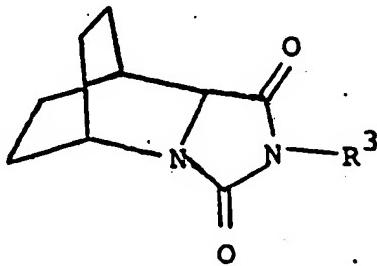
20



worin W = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch abspaltbaren Rest wie tert.-Butyl oder Benzyl 25 bedeutet. Diese Verbindungen dienen gemäß der Erfindung als Ausgangsstoffe bei der Synthese von Verbindungen der Formel I und können erfindungsgemäß dadurch hergestellt werden, daß man

30 a) eine Verbindung der Formel IX

(IX)

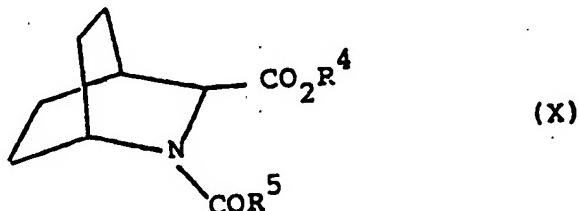


~~- 7 -~~~~- 14 -~~

in welcher R³ einen (C₁ bis C₆)-Alkyl, Aryl-(C₁ bis C₃)-alkyl, Phenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylrest, insbesondere einen Methyl-, Benzyl-, Phenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, insbesondere Bariumhydroxid bei 5 20 bis 150°C, insbesondere bei 60 bis 120°C in Wasser oder Gemischen davon mit einem organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan verseift, und die erhaltene 10 Aminosäure (III/W = Wasserstoff) gegebenenfalls nach üblichen Methoden der Aminosäurechemie verestert oder

b) eine Verbindung der Formel X

15



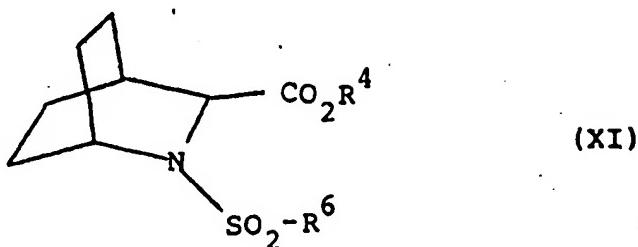
20

in welcher R⁴ einen (C₁ bis C₆)-Alkyl- oder Aryl-(C₁ bis C₃)-alkyl, insbesondere einen Methyl-, Ethyl- oder Benzylrest und R⁵ einen Phenyl-, Methyl-, (C₁ bis C₄)-Alkoxy- oder Aryl-(C₁ bis C₃)-alkoxy-Rest be- 25 deuten unter den Bedingungen der Variante a) mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid umgesetzt und die erhaltene Aminosäure (III/W = Wasserstoff) gegebenenfalls verestert, oder

30

c) eine Verbindung der Formel XI

35

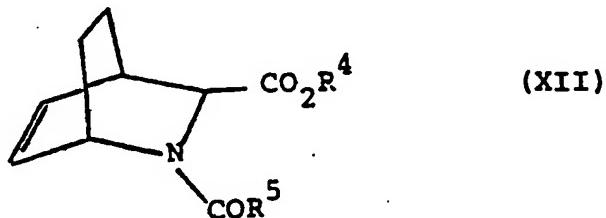


~~- 6 -~~~~- 15 -~~

in welcher R⁴ die gleiche Bedeutung wie in Formel X besitzt und R⁶ einen Phenyl-, 4-Methylphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, zunächst mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall, insbesondere Natrium oder Calcium in flüssigem Ammoniak bei -60° bis -10°, insbesondere bei -40 bis -20°C und anschließend mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, insbesondere Natrium-, Kalium oder Bariumhydroxid bei 20° bis 120°C, insbesondere 60 bis 100°C umsetzt und gegebenenfalls verestert, oder die Reihenfolge der beschriebenen Reaktionsschritte umkehrt.

Verbindungen der Formel IX sind aus Tetrahedron 27, S.3119 (1971) bekannt; Verbindungen der Formel X erhält man leicht aus den Dehydroverbindungen der Formel XII,

20



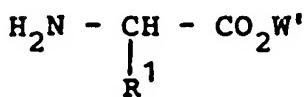
die aus J. Chem. Soc. Perkin I, S.2343 (1977) bekannt sind, durch Hydrierung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Essigester in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise Palladium auf Tierkohle. Verbindungen der Formel XI erhält man ebenfalls durch Hydrierung auf die eben beschriebene Weise aus den aus Chem. Ber. 98, S. 1431 (1965) bekannten Verbindungen.

Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendeten Verbindungen der Formel II mit n = 1, Y, Z = Wasserstoff, R¹ = Methyl und R² = Methyl oder Ethyl und X = Phenyl sind bekannt (europäische Patentanmeldung Nr. 37 231). Die Verbindungen der Formel II

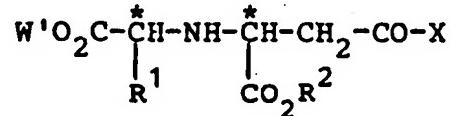
- 9 -
- 16 -

lassen sich nach verschiedenen Verfahrensweisen herstellen.
 Eine Synthesevariante geht von einem Keton der oben ge-
 nannten Formel VII aus, das nach bekannten Verfahrens-
 weisen in einer Mannich-Reaktion mit einer Verbindung
 5 der oben genannten Formel VI zusammen mit Aminosäure-
 estern der Formel XIII

10



(XIII)



(XIV)

worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt und W' einen
 hydrogenolytisch oder sauer abspaltbaren Rest, insbe-
 15 sondere einen Benzyl- oder einen tert.-Butyl-Rest, be-
 deutet, zu einer Verbindung der Formel XIV, worin R^1 ,
 R^2 , X und W' die oben genannten Bedeutungen besitzen,
 mit der Einschränkung, daß, wenn W' einen hydrogenolytisch
 abspaltbaren Rest, insbesondere Benzyl, bedeutet, R^2
 20 nicht die Bedeutung von W' besitzen darf, umgesetzt. Spal-
 tet man den Rest W' hydrogenolytisch mit Hilfe von bei-
 spielsweise Palladium ab, werden bei einer Wasserstoff-
 aufnahme von 3 Moläquivalenten Verbindungen der Formel
 II mit Y , Z = Wasserstoff erhalten. Stoppt man die
 25 Wasserstoffaufnahme bei 1 Moläquivalent, erhält man
 Verbindungen der Formel II mit $n = 1$ und Y und Z zusam-
 men = Sauerstoff, die man ebenfalls erhält, wenn der Rest
 W' der Formel XIV mit Säuren, wie beispielsweise Tri-
 fluoressigsäure oder Salzsäure, in einem inerten organi-
 schen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan, abgespalten
 30 wird.

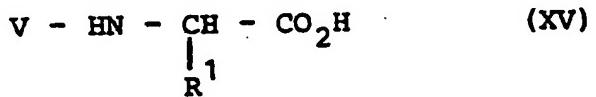
Verbindungen der Formel XIV sind auch durch Michael-
 Additionen einer Verbindung der oben genannten Formel V
 35 mit einer Verbindung der oben genannten Formel XIII nach
 bekannten Verfahrensweisen zugänglich. Bevorzugt eignet

sich dieses Verfahren zur Herstellung von solchen Verbindungen der Formel XIV, in denen R^1 = Methyl, R^2 = Ethyl und X = Aryl bedeuten.

- 5 Die Verbindungen der Formel XIV fallen als Diastereomeren-gemische an. Bevorzugte Diastereomeren der Formel XIV sind solche, in denen die mit einem Stern markierten chiralen C-Atome jeweils S-Konfiguration aufweisen. Diese können beispielsweise durch Kristallisation oder durch
 10 Chromatographie, z.B. an Kieselgel, abgetrennt werden. Bei der nachfolgenden Abspaltung des Restes W' bleiben die Konfigurationen der chiralen C-Atome erhalten.

Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen
 15 der Formel I verwendeten Verbindungen der oben genannten Formel IV werden aus den Verbindungen der oben genannten Formel III durch Umsetzen mit einer N-geschützten 2-Aminocarbonsäure der Formel XV

20



- worin V eine Schutzgruppe und R¹ die oben genannte Bedeutung besitzt, nach bekannten Verfahrensweisen erhalten.
 25 Als Schutzgruppe V, die nach beendeter Reaktion wieder abgespalten wird, kommt beispielsweise tert.-Butoxy-carbonyl in Frage.

- Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer
 30 Verbindung der Formel III zur Herstellung einer Verbindung der Formel I erfolgt gemäß einer in der Peptid-chemie bekannten Kondensationsreaktion, wobei als Kondensationsmittel beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxy-benzotriazol zugesetzt werden. Bei der
 35 nachfolgenden sauren Abspaltung des Restes W werden als Säuren bevorzugt Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff eingesetzt.

Die gemäß oben beschriebener Verfahrensweise erhaltenen Verbindungen der Formel III fallen als Gemisch an und können beispielsweise durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie voneinander getrennt werden.

5

Die Verbindungen der Formel III fallen als racemische Gemische an und können als solche in die weiteren oben beschriebenen Synthesen eingesetzt werden. Sie können aber auch nach Auftrennung der Racemate mit üblichen

- 10 Methoden, beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in die optischen Antipoden als reine Enantiomere eingesetzt werden.

- Fallen die Verbindungen der Formel I als Racemate an, 15 können auch diese nach den üblichen Methoden wie beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in ihre Enantiomeren gespalten oder durch Chromatographie getrennt werden.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, liegen, falls R = Wasserstoff ist, als innere Salze vor. Als amphotere Verbindungen können sie Salze mit Säuren oder Basen bilden. Diese Salze werden in üblicher Weise durch Umsetzen mit einem Äquivalent Säure bzw. Base hergestellt.

25

- Die Verbindungen der Formel I und deren Salze besitzen lang andauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung. Sie sind starke Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer). Sie können zur Bekämpfung des Bluthochdrucks verschiedener Genese eingesetzt werden. Auch ihre Kombination mit anderen blutdrucksenkenden, gefäßerweiternden oder diuretisch wirksamen Verbindungen ist möglich. Typische Vertreter dieser Wirkklassen sind z.B. in Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim, 35 1972, beschrieben. Die Anwendung kann intravenös, subcutan oder peroral erfolgen.

Die Dosierung bei oraler Gabe liegt bei 1-100 mg, vorzugsweise bei 1-40 mg je Einzeldosis bei einem normalgewichtigen erwachsenen Patienten. Sie kann in schweren Fällen auch erhöht werden, da toxische Eigenschaften 5 bisher nicht beobachtet wurden. Auch eine Herabsetzung der Dosis ist möglich und vor allem dann angebracht, wenn gleichzeitig Diuretika verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden 10 in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesiumkarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose 15 oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder 20 Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen 25 Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren, oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel für die neuen aktiven Verbindungen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische 30 Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Äthanol, Propandiol,

- 13 -

- 20 -

oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitolösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

- 5 Die außerordentlich starke Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I wird durch die pharmakologischen Daten der nachfolgenden Tabellen belegt:

Intraduodenale Gabe an der narkotisierten Ratte, 50 %
 10 Hemmung der durch 310 ng Angiotensin I ausgelösten Pressoreaktion 30 min. nach Applikation in der Dosis = ED₅₀:

Tabelle

15

(Die aufgeführten Verbindungen besitzen die S-Konfiguration aus allen asymmetrischen C-Atomen)

| n | X | Y | Z | R ¹ | R ² | R | ED ₅₀ (µg/kg) |
|----|-------------------------------|-------|---|-------------------------------|-----------------|---|--------------------------|
| 20 | | | | | | | |
| 1 | C ₆ H ₅ | H | H | C ₂ H ₅ | CH ₃ | H | 30 |
| 1 | C ₆ H ₅ | H | H | H | CH ₃ | H | 600 |
| 1 | C ₆ H ₅ | - O - | | C ₂ H ₅ | CH ₃ | H | 340 |

25

Die Symbole n, X, Y, Z, R, R¹ und R² beziehen sich auf die Verbindungen der Formel I.

- 30 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese auf die stellvertretend genannten Verbindungen zu beschränken.

- 14 -

- 21 -

Die in den folgenden Beispielen angegebenen ^1H -NMR-Daten wurden, wenn nicht anders angegeben, durch Messung in CDCl_3 ermittel und sind in δ (ppm) angegeben.

5 Beispiel 1

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-bicyclo-
/2.2.2/7octan-3-S-carbonsäurebenzylester

a) N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo/2.2.2/7oct-5-en-2,3-

10 dicarboximid

Man erhitzt eine Mischung aus 11,4 ml Cyclohexadien, 7,2 g 3-(p-Chlorphenyl)-5-methoxy-imidazolin-2,4-dion, 6 ml Trifluoressigsäure und 135 ml Toluol 18 Stunden auf 100°C. Nach dem Abkühlen und Einengen chromatographiert man an Kieselgel mit Essigester /Cyclohexan (1:2) als Laufmittel. Man erhält 1,8 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 171°C.

15 1H-NMR-Daten:

- 20 7,7 - 7,1 (m, 4H);
 6,6 - 6,1 (m, 2H);
 4,7 - 4,45 (m, 1H);
 4,21 (d, $J = 2$ Hz, 1H);
 3,3 - 3,0 (m, 1H);
 25 2,4 - 1,0 (m, 4H).

b) N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo/2.2.2/7octan-2,3-
dicarboximid

- 30 1,8 g N-(p-Chlorphenyl)-2-aza-bicyclo/2.2.2/7oct-5-en-2,3-dicarboximid werden in 30 ml Essigester unter Zusatz von 100 mg Palladium auf Tierekohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren und Einengen erhält man 1,8 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 189°C.

- 45 -

- 22 -

1H-NMR-Daten:

7,40 (s, 4H);
 4,2 - 3,9 (m, 2H);
 2,6 - 1,1 (m, 9H).

5

c) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure

1,8 g N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboximid werden zu 6,4 g Bariumhydroxid · Octahydrat in 30 ml Dioxan und 30 ml Wasser gegeben und 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 60 ml Wasser wird durch Zugabe von Trockeneis neutralisiert, abgesaugt und das Filtrat mit Ether extrahiert.
 Man engt die wässrige Phase zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in wenig Isopropanol auf und fällt das Produkt mit Diisopropylether aus. Man erhält 0,9 g eines farblosen amorphen Pulvers.

20

1H-NMR-Daten (D_2O):
 3,9 - 3,6 (m, 1H);
 2,8 - 2,6 (m, 1H);
 2,0 - 1,3 (m, 9H).

MS: 155 (M^+ , 5 %); 110 (M^+-COOH , 100 %); 82 (75 %)

25

d) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-benzylester

30

Man gibt 0,9 g 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure bei $-5^\circ C$ zu einer bei $-20^\circ C$ hergestellten Mischung von 0,9 ml Thionylchlorid in 9 ml Benzylalkohol. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur lässt man 16 Stunden stehen, destilliert den Benzylalkohol ab, verröhrt den Rückstand dreimal mit Diisopropylether, nimmt mit 5-prozentiger Natriumcarbonatlösung auf, extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, trocknet über Kaliumcarbonat und engt ein. Man erhält 0,5 g blaßgelbes Öl.

35

- 16 -

- 23 -

¹H-NMR-Daten:

| | |
|-------------|----------|
| 7,1 | (s, 5H); |
| 5,0 | (s, 2H); |
| 3,9 - 3,7 | (m, 1H); |
| 5 2,8 - 2,6 | (m, 1H); |
| 2,0 - 1,3 | (m, 9H). |

e) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-
bicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäurebenzylester10 (Diastereomer A1) und
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-
bicyclo[2.2.2]octan-3-R-carbonsäurebenzylester
(Diastereomer B1)

15 0,57 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanin, 0,27 g N-Hydroxybenztriazol, 0,57 g 2-Azabicyclo [2.2.2]octan-3-carbonsäure-benzylester sowie 0,41 g Dicyclohexylcarbodiimid werden bei Raumtemperatur in 4 ml Dimethylformamid gelöst und eine Stunde 20 gerührt. Man verdünnt mit Essigester, filtriert den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Öl wird zur Trennung der Diastereomeren an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Diastereomer A1: 0,27 g, R_f-Wert: 0,19¹H-NMR-Daten:

| | |
|--------------|----------------------|
| 7,2 | (s, 5H); |
| 30 7,08 | (s, 5H); |
| 5,1 | (s, 2H); |
| 4,5 - 4,2 | (m, 1H); |
| 4,1 | (q, J = 7 Hz, 2H); |
| 3,9 - 1,3 | (m, 16H); |
| 35 1,4 - 1,1 | (d+t, J = 7 Hz, 6H). |

- 17 -

- 24 -

Diastereomer B1: 0,26 g, R_f-Wert: 0,14

1H-NMR-Daten:

| | |
|------|---------------------------|
| 7,2 | (s, 5H); |
| 7,05 | (s, 5H); |
| 5 | 5,05 (s, 2H); |
| | 4,5 - 4,2 (m, 1H); |
| | 4,15 (q, J = 7 Hz, 2H); |
| | 3,9 - 1,3 (m, 16H); |
| | 1,25 (d+t, J = 7 Hz, 6H). |

10

Beispiel 2

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2-azabicyclo
/2.2.27octan-3-S-carbonsäure-Hydrochlorid

15

0,27 g (N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.27octan-3-S-carbonsäurebenzylester
(Diastereomer A1) werden in 20 ml Ethanol mit 50 mg Palladium auf Tierkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Filtrieren des Katalysators versetzt man mit 2,5 N ethanolischer Salzsäure und engt ein. Das erhaltenen Öl wird in wenig Methylenchlorid aufgenommen und mit Isopropylether gefällt. Farbloses Pulver,
Schmp. 185-195°C (Zers.)

25 1H-NMR-Daten (DMSO-d₆)

| | |
|-----------|-----------------|
| 7,25 | (s, 5H); |
| 4,25 | (q, 2H); |
| 4,6 - 1,4 | (m, 17H); |
| 1,38 | (d, 3H, J=7Hz); |
| 30 1,25. | (t, 3H, J=7Hz). |

MS:

416 (M⁺, 1,5 %); 294 (19 %); 248 (11 %); 234 (100 %).

Beispiel 3N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/[2.2.2]octan-3-R-carbonsäure-Hydrochlorid

5

0,26 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/[2.2.2]octan-3-R-carbonsäurebenzylester (Diastereomer B1) werden in 20 ml Ethanol mit 50 mg Palladium auf Tierkohle als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird mit 2,5N ethanolischer Salzsäure versetzt. eingeengt, Toluol zugesetzt und erneut eingeengt. Der kristalline Rückstand wird in Diisopropylether aufgenommen und abgesaugt, Schmp. 196-198°C

10 15 1H-NMR-Daten (DMSO-d₆):

7,22 (s, 5H);
 4,2 (q, J = 7 Hz, 2H);
 4,6 - 1,4 (m, 17H);
 1,4 (d, J=7Hz, 3H);
 20 1,26 (t, J=7Hz, 3H).

MS:

416 (M⁺, 0,5 %); 294 (100 %); 248 (56 %); 234 (90 %).Beispiel 4

25

2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-tert.butylester Hydrochlorid

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 1,1 g 2-Azabi-30 cyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure in 10 ml Dioxan werden 1 ml konz. Schwefelsäure und 5 g Isobutylen gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven langsam auf 20 bis 25°C erwärmt und 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Man gibt das Gemisch in eiskaltes 50 %iges wäßriges 35 Natriumhydroxid und extrahiert mit Methylchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen,

- 29 -

- 26 -

mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, der Rückstand in Ether gelöst und gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Produkt wird abgesaugt. Man erhält 0,8 g der Titelverbindung.

5

¹H-NMR-Daten (DMSO-d₆):

3,9 - 3,6 (m, 1H);

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H);

10 1,3 (s, 9H).

Beispiel 5:

15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-
bicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester
(Diastereomer A5)

Analog der Verfahrensweise von Beispiel 1 erhält man aus 0,5 g 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-tert. 20 butylester. Hydrochlorid, 0,57 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanin, 0,27 g N-Hydroxybenzotriazol sowie 0,41 g Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 0,23 g N-Ethylmorpholin 0,28 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

¹H-NMR-Daten:

7,1 (s, 5H);

4,5 - 4,1 (m, 1H);

4,1 (q, J=7Hz, 2H);

30 3,9 - 1,9 (m, 16H);

1,3 (s, 9H);

1,2 (d+t, J=7Hz, 6H).

Beispiel 6

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo
/2.2.27octan-3-S-carbonsäure Hydrochlorid

5

0,28 g des tert. Butylesters aus Beispiel 5 werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei 0°C 3 Stunden gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum abgedampft, Toluol zugesetzt und nochmals eingeengt. Nach 10 Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (10:1) als Laufmittel wird mit ethanolischer Salzsäure sauer gestellt und eingeengt. Nach Lösen in wenig Methylenchlorid wird die Titelverbindung mit Diisopropylether ausgefällt. Man erhält 0,21 g, 15 identisch mit der Verbindung aus Beispiel 2.

Beispiel 7

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo
/2.2.27octan-3-S-carbonsäure

Eine Lösung von 0.2 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.27octan-3-S-carbonsäure Hydrochlorid in 2 ml Wasser wird mit zwei Äquivalenten 25 Kaliumhydroxid und einem 10 %igen Überschuss 4n Kaliumhydroxidlösung versetzt. Nach 8-stündigem Rühren bei 20 bis 25°C wird die Reaktionslösung mit 2n Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 gestellt und im Vakuum eingeengt. Man nimmt den Rückstand in Essigester auf und filtriert 30 das abgeschiedene Salz ab. Die Essigesterlösung wird eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

1H-NMR-Daten:

7,1 (s, 5H);
35 4,4 - 4,0 (m, 1H);
3,9 - 1,3 (m, 16H);
1,2 (d, 3H).

Beispiel 8

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

5

0,24 g 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-tert.
butylester Hydrochlorid werden zusammen mit 0,14 g
1-Hydroxybenzotriazol, 0,29 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-
3-oxo-propyl)-S-alanin, 0,22 g Dicyclohexylcarbodiimid
10 und 0,12 g N-Ethylmorpholin in 3 ml DMF gelöst und 3
Stunden bei 20°C gerührt. Nach Verdünnen mit Essigester
wird filtriert, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet
und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit
Cyclohexan/Essigester (1:1) als Laufmittel chromatogra-
15 phiert; man erhält 0,16 g der Titelverbindung.

1H-NMR-Daten:

8,2 - 7,1 (m, 5H);
4,7 - 4,1 (m, 1H);
20 4,1 (q, J=7Hz, 2H);
3,9 - 1,3 (m, 14H);
1,3 (s, 9H);
1,2 (d+t, 6H).

25 Beispiel 9

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-Hydrochlorid

30 0,16 g der Verbindung aus Beispiel 8 werden analog dem
Verfahren von Beispiel 6 mit 2 ml Trifluoressigsäure
zu 0,12 g der Titelverbindung umgesetzt.

1H-NMR-Daten (DMSO-d₆):

8,1 - 7,2 (m, 5H);
35 4,7 - 4,1 (m, 1H);
4,1 (q, J=7Hz, 2H);

3,9 - 3,1 (m, 14H);
1,2 (d+t, 6H).

Beispiel 10

5

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-aza-
bicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure

0,19 g der Verbindung aus Beispiel 9 werden mit 2,2
10 Äquivalenten Kaliumhydroxid analog der in Beispiel 7
beschriebenen Verfahrensweise umgesetzt.

1H-NMR-Daten:

8,1 - 7,2 (m, 5H);
15 4,7 - 4,1 (m, 1H);
3,9 - 3,1 (m, 14H);
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

Beispiel 11

20

S-Alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-
tert.butylester

a) N-Methylsulfonylethyloxycarbonyl (MSC)-S-alanyl-2-
25 azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

Zu einer Lösung von 10 g MSC-Ala-OH in 50 ml Dimethyl-
formamid werden 6,7 g 1-Hydroxybenzotriazol und 14,0 g
2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-tert.butylester
30 gegeben. Der pH-Wert wird mit N-Ethylmorpholin auf
8,0 eingestellt. Das Gemisch wird im Eisbad gekühlt
und mit 10,5 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt.
Man röhrt 15 Stunden bei 20 - 25°C. Der ausgefallene
Harnstoff wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum einge-
35 engt, und in Essigester aufgenommen. Die organische

Phase wird mit nacheinander Kaliumhydrogensulfat-,
Kaliumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung
gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand
wird an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 1:1
chromatographiert.

5 Ausbeute: 10 g

1H-NMR-Daten:

4,8 - 3,8 (m, 2H);
10 3,8 - 3,1 (m, 5H);
3,0 (s, 3H);
2,9 - 1,2 (m, 9H);
1,4 (s, 9H);
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

15

b) S-Alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-
tert.butylester

2,0 g der Verbindung aus Beispiel 10 a werden in
20 15 ml Methanol und 1,5 ml Wasser gelöst. Es wird
mit 2n Natronlauge auf pH 13 gebracht und 2 Stunden
bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 2n Salz-
säure neutralisiert, das Methanol im Vakuum abge-
dampft, die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert,
25 die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet
und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel
mit Essigester als Elutionsmittel filtriert.

Ausbeute: 0,8 g

1H-NMR-Daten:

30 4,7 - 4,2 (m, 1H);
3,9 - 3,3 (m, 2H);
2,9 - 1,2 (m, 9H);
1,4 (s, 9H);
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

Beispiel 12

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

5

5 m Mol der Verbindung aus Beispiel 11b werden zusammen mit 5 m Mol 3-Benzoyl-acrylsäureethylester und 5 Tropfen Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und das Gemisch 24 Stunden bei 20 bis 25°C gerührt. Es wird 10 zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nun wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das Diastereomerengemisch wird an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan als Elutionsmittel chromatographiert.

15 Die ^1H -NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus Beispiel 8 überein.

Beispiel 13

20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

5 mmol S-Alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester werden in 15 ml wasserfreiem Ethanol 25 gelöst. Man stellt die Lösung mit ethanolischem Kaliumhydroxid auf pH 7,0 und gibt 0,7 g pulverisiertes Molekularsieb (4 Å) und anschließend 5 m Mol 2-Keto-4-phenyl-buttersäureethylester dazu. Es wird eine Lösung von 0,6 g Natriumcyanborhydrid in 6 ml wasserfreiem 30 Ethanol langsam zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei 20 bis 25°C wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigester/Wasser aufgenommen. Nach dem Eindampfen der Essigesterphasen wird der Rückstand an Kieselgel 35 mit Essigester/Cyclohexan 1:4 chromatographiert.

1 Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus Beispiel 5 überein.

Beispiel 14

5

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

- 10 mmol Acetophenon, 10 mmol Glyoxylsäureethylester und
10 10 mmol S-Alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure
tert.-butylester werden in 30 ml Eisessig 36 Stunden
auf 45°C erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wird mit
Natriumbicarbonatlösung neutral gestellt und mit Essig-
ester extrahiert. Die Essigesterphase wird eingeengt
15 und an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 1:1 als
Elutionsmittel chromatographiert.
Die NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus
Beispiel 8 überein.

20 Beispiel 15:

N-(1-S-Carbethoxy-3-R,S-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-
alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure

- 25 0,5 g N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure werden in
5 ml wäßrigem Ethanol gelöst und 0,1 g Natriumborhydrid
zugegeben. Es wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Danach wird mit Essigester versetzt, die Essigester-
30 lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.
Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Essigester/Methanol
9:1 als Elutionsmittel filtriert.
Ausbeute: 0,3 g.

1H-NMR-Daten:

7,3 - 6,9 (m, 5H);
5,4 (t, 1H);
4,7 - 4,2 (m, 1H);
5 3,9 - 1,3 (m, 14H);
1,3 (d+t, 16H).

Beispiel 16

10 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure

a) 2(p-Toluolsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-carbonsäure-butylester

15 28 g N-Butyloxycarbonylmethylen-p-toluolsulfonamid und 10 g Cyclohexadien werden in 50 ml Toluol 12,5 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird eingeeengt.

1H-NMR-Daten:

7,4 - 6,9 (m, 4H);
20 5,6 - 4,2 (m, 4H);
4,1 (t, J=7Hz, 2H);
2,3 (s, 3H);
2,4 - 1,2 (m, 7H);
1,0 (t, 3H).

25

b) 15 g der Verbindung aus Beispiel 16 a werden in 200 ml Essigester mit 0,5 g Palladium auf Kohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingeeengt.

30

1H-NMR-Daten:

7,4 - 6,9 (m, 4H);
5,3 - 4,2 (m, 2H);
4,1 (t, 3H);
35 3,9 - 3,3 (m, 1H);

2,3 (s, 3H);
2,4 - 1,2 (m, 11H);
1,0 (t, 3H).

5 c) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure

4 g der Verbindung aus Beispiel 16 b werden mit 1,2 Äquivalenten KOH in 20 ml Wasser 4 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach Neutralisieren mit 1N HCl wird eingeeengt.

10 Zum Rückstand werden 50 ml flüssiger Ammoniak gegeben und soviel Natrium, bis die blaue Farbe bestehen bleibt. Nach 3 Stunden bei -30°C wird wasserfreies Natriumacetat zugesetzt, bis die Farbe verschwindet. Nach Abdampfen des Ammoniaks wird das Rohprodukt

15 auf einer sauren Ionenaustauschersäule gereinigt. Die analytischen Daten stimmen mit der Verbindung aus Beispiel 1 c überein.

Beispiel 17

20

2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure

a) 2-Benzylloxycarbonyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carbonsäure-methylester

25

4 ml Bortrifluorid-Etherat werden unter Röhren zu einer Mischung aus N-Benzylloxycarbonyl-2-methoxy-glycine-methylester (20,2 g) und 60 ml Toluol gegeben. Bei 80°C werden 8 ml Cyclohexadien in 16 ml Toluol zuge-tropft. Nach 1,5 Stunden bei 80°C wird abgekühlt und auf 100 ml einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und an Kieselgel mit Petrolether/Ether (2:1) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 10,6 g der Titelverbindung als exo/end-Gemisch.

b) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäuremethylester

5 ,4 g der Verbindung aus Beispiel 17 a werden in
200 ml Essigester mit 0,5 g Palladium auf Tierkohle
als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck
hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird
der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingee-
engt.

Ausbeute: 3,4 g.

10 1H-NMR-Daten:

3,9 .. . (s, 3H);

3,8 - 3,5 (m, 1H);

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).